

NGFN direkt: Wissenschaft aus erster Hand

ASTHMA BRONCHIALE UND ALLERGIE IM KINDESALTER – VOM GEN ZUR FUNKTION UND ZUR MEDIZINISCHEN ANWENDUNG

PD Dr. Michael Kabesch, Klinikum der Universität München

(München, September 2006) – In Deutschland leiden zehn Prozent aller Kinder an Asthma bronchiale und circa 30 Prozent sind bereits im Alter von zehn Jahren gegen eigentlich harmlose Umweltstoffe sensibilisiert. Damit sind Allergien die häufigsten chronischen Erkrankungen des Kindesalters. Genetische Ursachen und Veränderungen in der Umwelt werden für die Entstehung der Erkrankung verantwortlich gemacht. Der genetische Anteil an der Krankheitsentstehung wird dabei auf circa 70 Prozent geschätzt. Unser Projekt im Nationalen Genomforschungsnetz (NGFN) zielt darauf ab, die Mechanismen, die bei der Entstehung von Asthma und Allergien eine Rolle spielen, besser zu verstehen. In enger Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern aus dem NGFN und Forschungsgruppen aus ganz Europa werden moderne Technologien (Mikroarrays, Mausmodelle und Genotypisierungsplattformen) verwendet, um neue Kandidatengene und Genveränderungen zu identifizieren, die für die Entstehung von Asthma bronchiale verantwortlich sind. In einem weiteren Schritt wird die Relevanz dieser neu entdeckten Genveränderungen in großen Studien mit mehreren tausend Teilnehmern überprüft. In diesen Studien wird untersucht, welche Gene unter welchen Bedingungen zur Krankheitsentstehung beitragen. Im Besonderen werden dabei Interaktionen zwischen mehreren Genen und zwischen Genen und der Umwelt untersucht.



Michael Kabesch
Foto: privat

Genanalyse identifiziert Kinder mit erhöhtem Risiko

Wie wichtig diese Dimension der Analyse ist, zeigt ein Beispiel: Aufgrund einer Deletion fehlt bei circa 50 Prozent aller Europäer ein bestimmtes Entgiftungsenzym namens GSTM1 (Glutathion S Transferase M1). Personen mit diesem GSTM1-Entgiftungsenzym-Mangel haben eigentlich kein erhöhtes Risiko, an Asthma zu erkranken. Sind Kinder mit GSTM1-Mangel allerdings Zigarettenrauch ausgesetzt, dann steigt ihr Risiko für Asthma dramatisch an und auch die Schwere der Erkrankung ist deutlich erhöht. Durch die genetische Analyse gelingt es also, Kinder mit besonders hohem Asthmarisiko bei einer bestimmten Umweltexposition zu identifizieren. Diese Kinder profitieren natürlich besonders von einer rauchfreien Umgebung, eine gezielte Präventionsmaßnahme ist möglich.

Asthma hat viele Ursachen

Gerade genetische Studien haben aber gezeigt, dass es nicht nur einen einzigen Mechanismus gibt, der zur Entstehung von Asthma führt. Viele Gene und Umwelteinflüsse sind daran beteiligt. Oft führen erst Kombinationen von Genveränderungen zur Erkrankung, indem diffizile Gleichgewichte im Immunsystem gestört werden. So spielen beispielsweise bestimmte Regulationsfaktoren, sogenannte Zytokine, eine zentrale Rolle bei der Entwicklung und Ausreifung des Immunsystems. Zu den Zytokinen gehören die Interleukine. Das sind körpereigene Botenstoffe, die bestimmte Zellen des Immunsystems zu Wachstum, Reifung und Teilung anregen. Genetische Veränderungen in diesen Genen, besonders in den Interleukinen 4 und 13, könnten das Gleichgewicht zwischen Allergie und Toleranz und damit die Entstehung von allergischem Asthma beeinflussen. In unseren Arbeiten konnte gezeigt werden, dass genetische Veränderungen in den Interleukinen 4 und 13 bei der Asthma- und Allergieentstehung wichtig sind. Die wahre Bedeutung wird klar, wenn Genveränderungen nicht nur in einem Gen, sondern in der funktionellen Einheit des Signalweges, in den die Interleukine 4 und 13 integriert sind, betrachtet werden. Sind mehrere Gene dieses Aktivierungsweges gestört, so kommt es zu einem deutlichen Anstieg des Asthma- und Allergierisikos bis auf das circa 15-fache! Basierend auf diesen Ergebnissen wird nun versucht, neue Methoden für Prävention, Diagnose und Therapie von Asthma bronchiale zu entwickeln.